



УДК 615.453.6:543.42.062:54.062

РАЗРАБОТКА СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКОЙ МЕТОДИКИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДЕЙСТВУЮЩИХ ИНГРЕДИЕНТОВ ТАБЛЕТОК «МОДУРЕТИК»

С. А. АНИЩЕНКО
Н. Ю. БЕВЗ
В. А. ГЕОРГИЯНЦ

*Национальный фармацевтический
университет, г. Харьков*

e-mail: avam40@i.ua

Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения действующих ингредиентов таблеток «Модуретик», в состав которых входят гидрохлортиазид и амилорида гидрохлорид.

Ключевые слова: спектрофотометрия, Модуретик, количественное определение.

В настоящее время гипертоническая болезнь (ГБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в развитых странах мира. Сегодня не вызывает сомнения, что ГБ влияет на состояние здоровья человека, приводит к ухудшению качества жизни, является предвестником сердечной недостаточности, преждевременной смерти [1].

По данным официальной статистики, в Украине зарегистрировано свыше 11 млн лиц с артериальной гипертензией (АГ), что составляет 29,9% взрослого населения. Однако есть определенные расхождения между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований, которые показывают, что часть больных с повышенным артериальным давлением (АД) в Украине остается необнаруженной. Исследования, проведенные ННЦ «Институт кардиологии им. акад. М.Д. Стражеско», установили, что повышенное (>140/90 мм рт. ст.) АД имеют почти 36% взрослого населения. Такое же количество больных АГ регистрируется в других европейских странах и США [2].

Современной тенденцией в лечении АГ является комбинированная терапия двумя или более препаратами различного механизма действия. Это обусловило создание лекарственных средств, содержащих несколько активных ингредиентов.

К несомненным преимуществам фиксированных комбинаций относятся: 1) простота назначения и удобство для больного и врача, а также простота дозирования, что повышает приверженность больного к лечению; 2) потенцирование антигипертензивных эффектов за счет сочетания препаратов с разными механизмами действия (аддитивный или синергический эффект), что позволяет лучше контролировать АД у больных с недостаточным ответом на один из компонентов; 3) ослабление побочных эффектов благодаря взаимной нейтрализации нежелательных эффектов, а также за счет использования более низкой дозы одного или обоих компонентов; 4) уменьшение стоимости лечения, учитывая, что стоимость комбинированных препаратов обычно меньше, чем стоимость компонентов, прописываемых по отдельности, и др. [3].

Однако наличие нескольких активных субстанций усложняет анализ препарата, поэтому очень важной является разработка высоко специфических методик количественного анализа, которые позволяют избежать взаимного влияния действующих ингредиентов на их определение.

Цель работы. Разработка методики количественного определения действующих ингредиентов таблеток Модуретик методом абсорбционной спектрофотометрии в одной навеске.

Материалы и методы исследования. Объекты исследования - таблетки Модуретик производства Merk Sharp & Dohme B.V., the Netherlands (серия NP 29740), гидрохлортиазид (сертификат анализа №582, Changzhou Pharmaceutical Co. Ltd), амилорида гидрохлорид. Методы исследования: абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Аналитическое оборудование: спектрофотометр Evolution 60s, аналитические весы «Axis» модель ANG 200, мерная посуда класса А, реактивы и вспомогательные вещества, соответствующие требованиям ГФУ.

Результаты и их обсуждение. Американская фармакопея количественное определение амилорида гидрохлорида и гидрохлортиазида в таблетках рекомендует определять методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [4]. В то же время в литературе описаны методики спектрофотометрического определения амилорида гидрохлорида и гидрохлортиазида в смеси с другими диуретиками и лекарственными средствами [5,6,7].



При записи УФ-спектра 0,001% спиртового раствора гидрохлортиазида (1) и аналогичного раствора с добавлением 0,0001% спиртового раствора амилорида гидрохлорида (2) (рис. 1) было установлено, что максимумы наблюдаются в области 227 нм, 270 нм и 315 нм, и амилорид гидрохлорид не мешает определению гидрохлортиазида. Кроме того, максимум при длине волны 270 нм довольно пологий и был выбран нами в качестве аналитической полосы для количественного определения гидрохлортиазида.

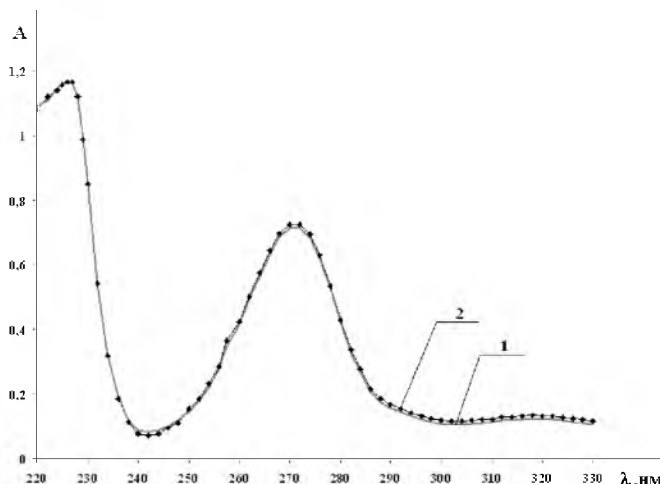


Рис. 1. УФ-спектр 0,001% раствора гидрохлортиазида в спирте этиловом (1) и 0,001% раствора гидрохлортиазида в спирте этиловом с добавлением 0,0001% раствора амилорида гидрохлорида (2)

При исследовании подчиняемости спиртовых растворов гидрохлортиазида закону Бугера-Ламберта-Бера установлено, что линейная зависимость наблюдается в пределах концентраций $1,00 \times 10^{-4}$ - $1,00 \times 10^{-3}\%$, удельный показатель поглощения составляет 620 ± 13 (рис. 2, табл. 1).

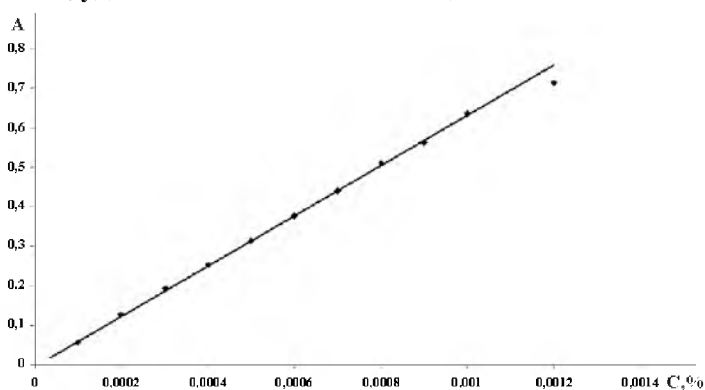


Рис. 2. Зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов гидрохлортиазида при длине волны 270 нм в спирте этиловом

Таблица 1

Результаты зависимости оптической плотности от концентрации стандартных растворов гидрохлортиазида

C, %	$1,0 \cdot 10^{-4}$	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
A	0,056	0,126	0,191	0,253	0,312	0,375	0,439	0,508	0,562	0,636	0,712
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	560	630	637	633	624	625	627	635	624	636	593

УФ-спектр 0,0005% спиртового раствора амилорида гидрохлорида (1) (рис. 3) в области от 220 нм до 400 нм характеризуется наличием максимумов поглощения при длинах волн 288



нм и 364 нм. Нами установлено, что в максимуме при длине волны 364 нм ни гидрохлортиазид, ни вспомогательные вещества не мешают определению амилорида гидрохлорида.

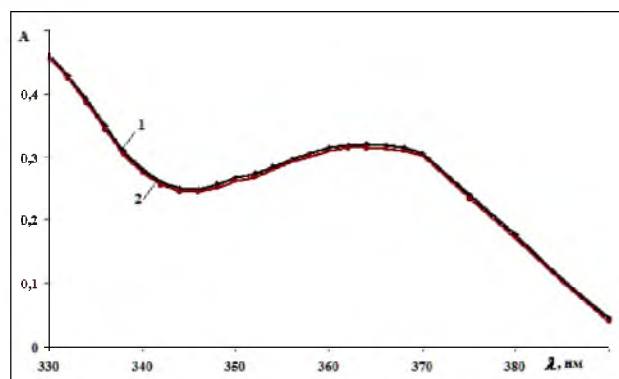


Рис. 3. УФ-спектры 0,0005% раствора амилорида гидрохлорида в спирте этиловом (1) и 0,0005% раствора амилорида гидрохлорида в спирте этиловом с добавлением 0,001% раствора гидрохлортиазида (2)

При исследовании подчиняемости спиртовых растворов амилорида гидрохлорида закону Бутера-Ламберта-Бера при длине волны 364 нм установлено, что линейная зависимость наблюдается в пределах концентраций $2,00 \times 10^{-4}$ - $1,00 \times 10^{-3}\%$, удельный показатель поглощения составляет от 739 ± 7 (рис. 4, табл. 2).

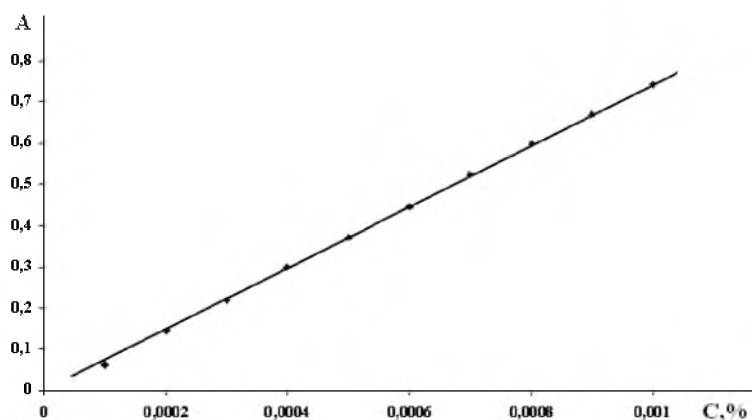


Рис. 4. Зависимость оптической плотности от концентрации стандартных растворов амилорида гидрохлорида при длине волны 364 нм в спирте этиловом

Таблица 2

Результаты зависимости оптической плотности от концентрации стандартных растворов амилорида гидрохлорида

C, %	$2,0 \cdot 10^{-4}$	$3,0 \cdot 10^{-4}$	$4,0 \cdot 10^{-4}$	$5,0 \cdot 10^{-4}$	$6,0 \cdot 10^{-4}$	$7,0 \cdot 10^{-4}$	$8,0 \cdot 10^{-4}$	$9,0 \cdot 10^{-4}$	$1,0 \cdot 10^{-3}$
A	0,143	0,218	0,298	0,370	0,445	0,522	0,598	0,670	0,743
$A_{1\text{см}}^{1\%}$	715	726	745	740	742	745	748	744	743

Таким образом, количественное определение ингредиентов таблеток «Модуретик» мы рекомендуем проводить в одной навеске методом абсорбционной спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, используя в качестве растворителя спирт этиловый. Содержание гидрохлортиазида определяли, измеряя оптическую плотность полученного раствора при длине волны 270 нм и количество амилорида гидрохлорида при длине волны 364 нм. Параллельно измеряли оптическую плотность стандартных образцов.

Методика количественного определения гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик».



Испытуемый раствор (а). К точной навеске порошка таблеток 250,0 мг добавляют 50 мл 96% спирт Р, взбалтывают в течение 5 минут, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл, фильтруют.

Испытуемый раствор (b). 0,50 мл испытуемого раствора (а) доводят 96% спиртом Р до объема 25,0 мл.

Раствор сравнения (1). Точную навеску гидрохлортиазида (СО) 50,0 мг растворяют в 50 мл 96% спирта Р, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл и перемешивают. 0,50 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 25,0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора (b) и раствора сравнения (1) измеряют при длине волны 270 нм относительно 96% спирта Р.

Испытуемый раствор (с). 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят 96% спиртом Р до объема 50,0 мл.

Раствор сравнения (2). Точную навеску амилорида гидрохлорида (СО) 50,0 мг растворяют в 50 мл 96% спирта Р, доводят объем раствора тем же самым растворителем до 100 мл и перемешивают. 0,50 мл полученного раствора доводят 96% спиртом Р до объема 50,0 мл.

Оптическую плотность испытуемого раствора (с) и раствора сравнения (2) измеряют при длине волны 364 нм относительно 96% спирта Р.

Таблица 3

Результаты количественного спектрофотометрического определения гидрохлортиазида в таблетках «Модуретик»

Масса навески порошка таблеток, г	A	A _o	Найдено гидрохлортиазида, мг	Метрологические характеристики среднего результата
0,2471	0,338	0,336	48,953	$\bar{X} = 48,6268$ $S^2 = 0,0638$ $S = 0,2526$ $S_{\bar{x}} = 0,1031$ $\Delta x = 0,2651$ $\Delta \bar{X} = 0,1082$ $\varepsilon = 0,55\%$
0,2467	0,335		48,597	
0,2529	0,342		48,397	
0,2532	0,345		48,764	
0,2507	0,340		48,537	
0,2517	0,344		48,913	

Рассчитывают содержание гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в одной таблетке в миллиграммах, в пересчете на среднюю массу таблетки, исходя из заявленного содержания гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в стандартных образцах.

Таблица 4

Результаты количественного спектрофотометрического определения амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик»

Масса навески порошка таблеток, г	A	A _o	Найдено амилорида гидрохлорида, мг	Метрологические характеристики среднего результата
0,2471	0,310	0,320	4,714	$\bar{X} = 4,7397$ $S^2 = 0,0031$ $S = 0,0557$ $S_{\bar{x}} = 0,0227$ $\Delta x = 0,0584$ $\Delta \bar{X} = 0,0238$ $\varepsilon = 1,23\%$
0,2467	0,306		4,661	
0,2529	0,319		4,740	
0,2532	0,322		4,779	
0,2507	0,315		4,722	
0,2517	0,323		4,822	

Содержание гидрохлортиазида (х, мг) в таблетках рассчитывают по формуле:

$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot m_{cp}}{A_o \cdot m_n}$$

Содержание амилорида гидрохлорида (х, мг) в таблетках рассчитывают по формуле:



$$x = \frac{A \cdot m_o \cdot m_{cp}}{A_o \cdot m_n \cdot 10}$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора; A_o – оптическая плотность раствора СО; m_n – масса навески порошка таблеток, г; m_o – масса навески для приготовления раствора СО, г.

Результаты количественного спектрофотометрического определения гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в таблетках «Модуретик», а также метрологические характеристики среднего результата приведены в табл. 3 и 4.

Как видно из данных табл. 3 и 4, относительная ошибка среднего результата количественного определения гидрохлортиазида составляет 0,55%, амилорида гидрохлорида – 1,23%. Таким образом, методика может быть использована в качестве альтернативной в анализе таблеток «Модуретик».

Выводы. Изучены УФ-спектральные характеристики гидрохлортиазида и амилорида гидрохлорида в спирте этиловом при совместном присутствии. Установлено, что оптимальной длиной волны для количественного определения гидрохлортиазида является 270 нм, а амилорида гидрохлорида – 364 нм.

Разработана методика количественного определения активных ингредиентов таблеток Модуретик в одной навеске, которая позволяет определять гидрохлортиазид и амилорида гидрохлорид при совместном присутствии.

Литература

13. Кошля, О.В. Динаміка показників внутрішньої серцевої гемодинаміки на тлі лікування хартілом у хворих гіпертонічною хворобою / О.В. Кошля // Український медичний альманах. – Київ, 2008. – Т.11, № 1(додаток). – С 85-87.
14. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – 4-е видання, випр. і доп. – Київ, 2008.
15. Преображенский, Д.В. Преимущества комбинированной терапии гипертонической болезни: свободные и фиксированные комбинации ингибитора АПФ и диуретика / Д.В.Преображенский, Т.М.Стеценко, Е.В.Тарыкина, Т.В.Скавронская, А.В.Маренич / Моск.мед. академия им. И.М.Сеченова ; Учеб.-науч.мед. центр Управления делами Президента РФ // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 8, № 5.
16. United States Pharmacopoeia XXII, 1995. – P. 107-109.
17. Dinc, E. Chemometric resolution of a mixture containing hydrochlorothiazide and amiloride by absorption and derivative spectrophotometry / E. Dinc, O. Ustundag // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2002. – Jun. 20, № 29(1-2). – P. 371-379.
18. Ferraro, M.C. A spectrophotometric-partial least squares (PLS-1) method for the simultaneous determination of furosemide and amiloride hydrochloride in pharmaceutical formulations / M.C. Ferraro, P.M. Castellano, T.S. Kaufman // J. Pharm. Biomed. Anal. – 2001. – Oct. 26(3). – P. 443-451.
19. El-Gindy, A. HPLC and chemometric-assisted spectrophotometric methods for simultaneous determination of atenolol, amiloride hydrochloride and chlorthalidone / A. El-Gindy, S. Emara, A. Mostafa // Farmaco. – 2005. – Mar. 60(3). – P. 269-278.
20. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІПЕГ, 2001. – 978 с.
21. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 1. – Харків, 2004. – 520 с.
22. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Харків, 2008. – 620 с.

DEVELOPMENT OF THE SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR ASSAY OF THE ACTIVE INGREDIENTS OF TABLETS "MODURETIC"

S.A. ANISCHENKO
N.YU. BEVZ
V.A. GEORGIYNTS

The spectrophotometric method for the assay of the active ingredients of tablets "Moduretic" which contain hydrochlorothiazide and amiloride hydrochloride was developed.

National University
of Pharmacy, Kharkov

e-mail: avam40@i.ua

Keywords: spectrophotometry, Moduretic, assay.